

## ミオクロヌスてんかん脳（変性型）の神経細胞に出現した エオジン好性封入体の光顕および電顕所見

金沢大学医学部神経精神医学講座

中 村 一 郎  
勝 川 和 彦  
山 口 成 良

福井医科大学精神医学講座

伊 崎 公 徳

富山医科薬科大学精神神経医学講座

倉 知 正 佳

(昭和61年9月8日受付)

ミオクロヌスてんかんの26歳女性の1剖検脳が、光顕と電顕によって検索された。神経細胞、特に脳幹部の神経細胞に細胞質内エオジン好性封入体 (IEI) が観察され、これらの封入体は、2種類の型に分類された。1つ (I型 IEI) は、円形で小さく均質な内部構造を示し、他の1つ (II型 IEI) は、不整形で大きく、不均質な内部構造を示した。電顕的には前者は、mitochondria 内封入体として、後者は線維束として同定された。

---

**Key words** intracytoplasmic eosinophilic inclusion, neuron, myoclonus  
epilepsy, light- and electron- microscopy

---

精神神経疾患において、中枢神経系の神経細胞に様々な細胞封入体が出現することは周知の事実である。これら細胞封入体の中で、特に細胞質内に出現するエオジン好性封入体 (intracytoplasmic eosinophilic inclusion, IEI) は比較的遭遇しやすい封入体の一つである。この IEI は光顕では形、大きさ、脳内あるいは細胞内の分布様式など種々様々で、電顕による観察でも、それぞれ異なった特徴的な微細構造を呈することが多い。

今回著者らは、ミオクロヌスてんかん（変性型）の1剖検例を光顕および電顕で検索する機会を得、脳幹部において形態を異にする2種類の IEI を見出し、若干の知見を得たので報告する。

### 材料および方法

材料はミオクロヌスてんかんと診断され、末期には高度の痴呆状態を呈し、全経過約15年で死亡した

26歳の女性脳である。光顕観察にはホルマリン固定の各種染色標本 (HE, Nissl, Klüber-Barrera, Sudan III, Holzer, 鍍銀の各染色法) が用いられ、電顕用材料は、死後約6時間のホルマリン未固定脳の大脳皮質と中脳から切り出された組織片で、glutaraldehyde・OsO<sub>4</sub> 二重固定後、EPON に包埋し、酢酸ウラン・クエン酸鉛染色切片を HU-11DS 型、JEM-100 B 型電顕にて観察した。

### 成 績

#### 1. 光顕所見

この症例の肉眼・光顕による脳所見については、既に著者ら<sup>1)</sup>により報告されており、ここではその所見の概略を述べるに留める。脳重は1,100 gm, 粗大病変はないが、脳穹隆面では大脳皮質は軽度萎縮性、脳底面では小脳は中等度に萎縮し、特に前葉部に顕著で橋も萎縮していた。光顕では、小脳前葉部の萎縮部位に

---

Abbreviations: IEI, intracytoplasmic eosinophilic inclusion

一致して、細胞脱落と線維性グリオゼが認められた。

更に全脳に亘って詳細に観察すると、IEIは脳皮質、小脳にはほとんど見られず、主に脳幹部の神経細胞に出現し、特に視床、黒質、青斑核、延髄の迷走神経背側核および下オリーブ核で出現頻度が高かった。これら諸核の神経細胞のIEIには形態上(形、大きさ)、細胞内の分布、エオジン色素に対する染色性の強弱などに明らかな差異が認められ、以下の2種類の型(I型IEI, II型IEI)に分類できた。

I型IEI: この型のIEIは正円形で、周囲の細胞質との境界は鮮明で外側には明るい層(halo)を伴っていることが多い。大きさは直径 $1\mu\text{m}$ 以下のものが大部分を占め、1個の神経細胞に数個から、10個以上出現する。細胞質の局所に偏ることはなく、散在性で時々樹状突起にも出現していた。エオジン色素に対する染色性は概して強く均質に染り、特に内部構造は認められなかった。このIEIは黒質などのメラニン含有神経細胞トリポフスチンを多量に含む下オリーブ核の神経細胞に顕著に出現したが、これら色素の細胞内分布とIEIの分布との間には明確な相関は認められなかった。視床の神経細胞ではI型IEIは見出し得なかった(図1-A, B, G)。

II型IEI: この型のIEIはI型IEIと比較して大きさは $1\mu\text{m}$ 以上、 $5, 6\mu\text{m}$ と大きく、大小様々で、形も円形に近いものから、桿状のもの、一定の形を取らず不整形を示すものなど不定であった。時々このIEIは数個が互に接して集塊を形成することもある。I型IEI同様特別な内部構造を認めなかったが、エオジン色素への染色性は不均質であった。II型IEIは視床、黒質、青斑核、迷走神経背側核に見出されたが、視床を除いてメラニン含有神経細胞において高頻度に出現していた。稀ではあるが、1個の細胞内にI型・II型IEIが同時に出現する像も観察された。下オリーブ核ではII型IEIは全く認められなかった(図1-C~F, H)。

## II. 電顕所見

死亡6時間後の剖検時に採取した材料のため、組織は細胞間腔が離開し、細胞間の境界も不鮮明で組織の構成要素の区別は不明瞭となっていた。しかし神経細胞、グリア細胞の胞体およびそれらの突起の同定は比較的容易で、細胞内小器官の保存状態も良好で、特に中脳から採取した組織は微細構造の判別は可能であった。

中脳部の組織片は、黒質がその大部分を占め、多数のメラニン含有神経細胞を観察することが出来た。これらの細胞の細胞質内に光顕所見と同様に2種類の封入体が見出された。その1つはmitochondria内に出現する封入体で、直径が $1\mu\text{m}$ ~ $0.5\mu\text{m}$ の電子密度大

な小円形構造を示し、内部は均質無構造の小体である。通常1個のmitochondriaに1個の小体が見られたが、時に2~5個の小体が共存することがある。この小体は細胞質内では特に限局性を示さず、樹状突起内にも認められた。次に記載する別種の封入体とこの小体が同一細胞内に稀に見出された。この小体を有するmitochondriaは細胞内に散在する多数のmitochondriaの極く一部に出現していた(図2, 3, 4)。

他の1つは、線維束から構成された細胞質内封入体であった。この線維束は、2~5本の細線維束をsubunitとし、このsubunitを構成している細線維は縦断面で径約5nmで、約5nmの間隔をとって平行に規則的に配列している。この線維束封入体は限界膜を持たず、また細胞内の特定の構造物との相関は見られないが、ニッスル小体の近傍に出現する傾向が認められた。またこの封入体の一部はメラニン色素顆粒の集塊の中に、あるいは樹状突起内にも出現した。線維束を取り囲んでいる細胞質には小器官の分布は粗である。時々細胞質の一部に限局して多数の線維束が出現し、一塊の線維束群を形成することがある(図4~6)。

## 考 察

今回検索の対象はミオクローヌスでんかんの1例のみであったが、詳細な光顕観察の結果、形態の異なる2種のIEI(I型IEI, II型IEI)を見出し得た。I型IEIは黒質、青斑核、下オリーブ核に、II型IEIは視床、黒質、青斑核などに出現し、いずれも脳幹部の神経細胞に限局していた。電顕では観察が黒質に限定されたが、黒質のメラニン含有神経細胞内に光顕と同様に2種の封入体が認められ、1つはmitochondria内の封入体(intramitochondrial inclusion body)であり、他の1つは線維束で構成された封入体であった。光顕によるI型およびII型IEIと電顕による2種の封入体について、形態上の特徴・細胞内での分布などから、I型IEIはmitochondria内封入体に、II型IEIは線維束に、それぞれ相当するものと同定された。

I型IEIについては、これまでに幾つかの報告がある<sup>2)-11)</sup>。これらの報告では黒質、青斑核のメラニン含有神経細胞の検索中に、メラニン色素顆粒とは異なる特種な顆粒として偶然見出されたものが多い。交感神経節<sup>3)-10)</sup>でも同種の顆粒が報告されている。この交感神経節を含めて黒質、青斑核の神経細胞はcatecholamineを神経伝達物質としていることは既に明らかにされており、I型IEIすなわちmitochondria内封入体はcatecholamine代謝との密接な関連が示唆されたが<sup>9)</sup>、この伝達物質とは無関係の三叉神経細胞にもI型IEIが見出されている<sup>4)-5)</sup>。Foleyら<sup>2)</sup>もI型IEIは黒質

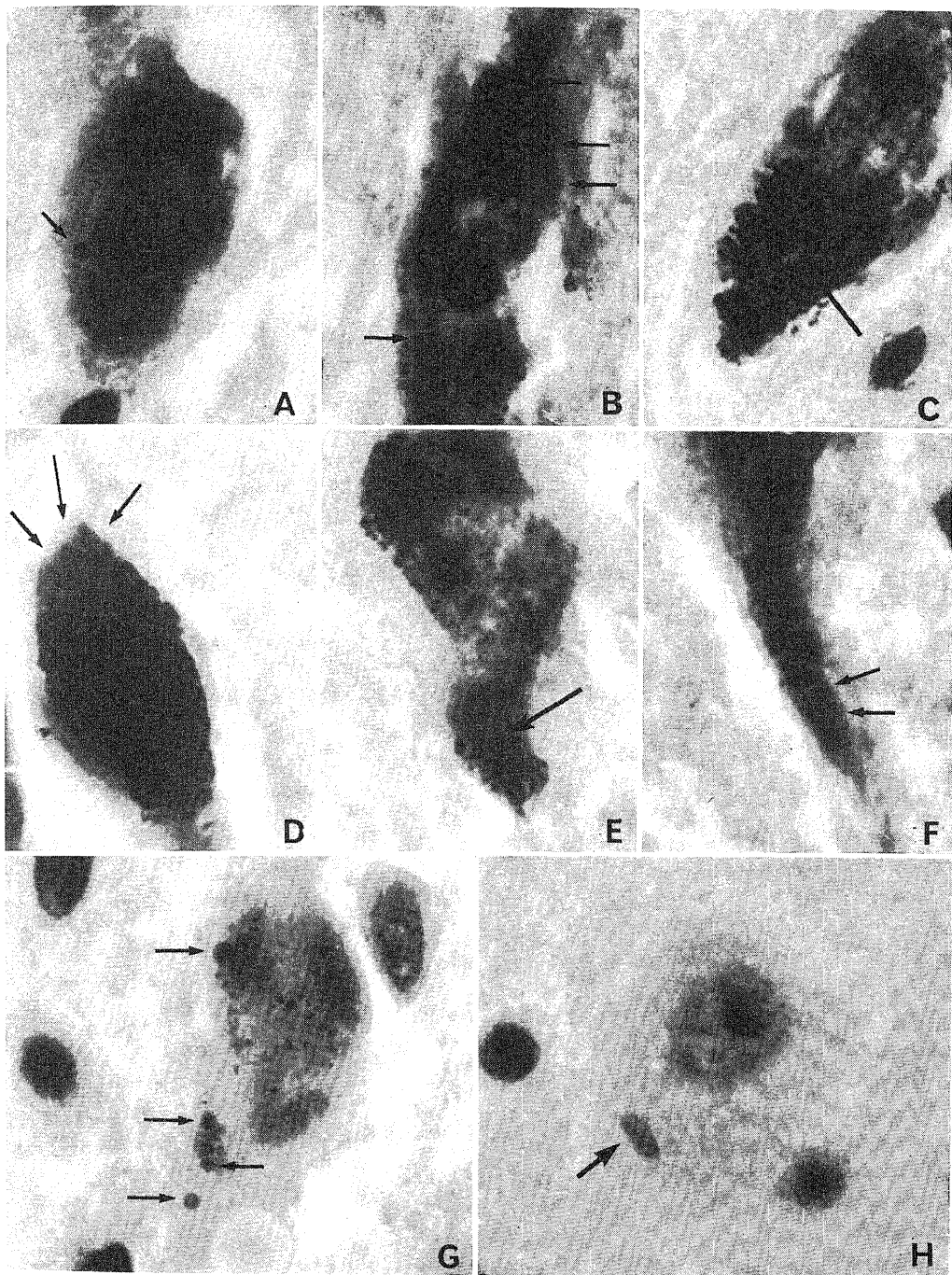


Fig. 1. Light microscopic findings of intracytoplasmic eosinophilic inclusions. A-F, G and H were obtained from substantia nigra, nucleus dorsalis nervi vagi and thalamus, respectively. Each arrow indicates intracytoplasmic eosinophilic inclusions of Type I (A, B, and G) and Type II (C-F and H). Hematoxylin & eosin. Original magnification:  $\times 1,000$ .

や青斑核に限局せず、脳幹部に広く分布することを指摘した。これらの報告から I 型 IEI と catecholamine 代謝との関係は明確にされているとは未だ言い難い。著者らも下オリブ核で I 型 IEI を有する神経細胞を多数観察しており、両者の関係には疑問が多い。Issidorides ら<sup>10)</sup>は Parkinson 病群と正常群との黒質、交感神経節を調べ、I 型 IEI は蛋白質に富む物質から構成されていると述べているが、一方 Hosokawa<sup>8)</sup>はこれを燐脂質と推測しており、I 型 IEI の組成についても一定した見解は未だ得られていない。また Issidorides ら<sup>10)</sup>は正常群に比較して Parkinson 病群では I 型 IEI が著明に減少し、減少した神経細胞には Lewy 小体が出現することを示し、Parkinson 病の疾病過程との関連を主張した。従来報告された疾病特異性を有する細胞内封入体は、著者らの症例では見出し得なかったが、I 型 IEI がミオクロヌスてんかんの病的過程に関与しているか否か、また I 型 IEI の出現機序、機能的意義および脳内での分布様式など、今後明らかにすべき課題は多い。

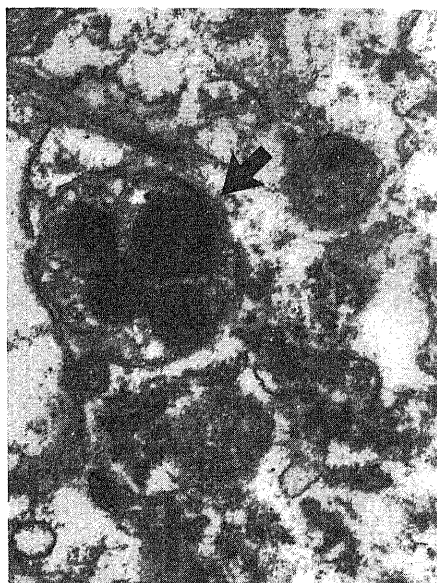


Fig. 3. One mitochondrion (arrow) containing multiple inclusion bodies.  $\times 15,000$ .

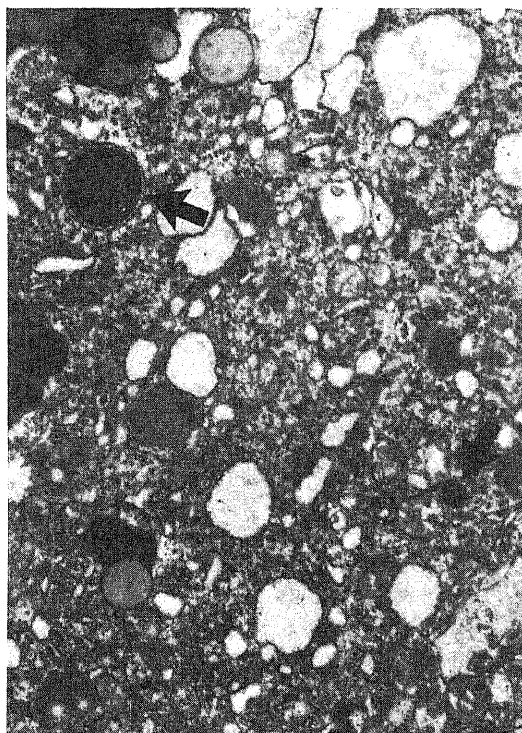


Fig. 2. Intramitochondrial inclusion body. At the upper left and lower right sites, two inclusion bodies (arrows) are seen. Some melanin-pigment granules scatter in the cytoplasm.  $\times 9,000$ .



Fig. 4. An intramitochondrial inclusion body (large arrow) and a mass of bundles (small arrows).  $\times 18,000$ .

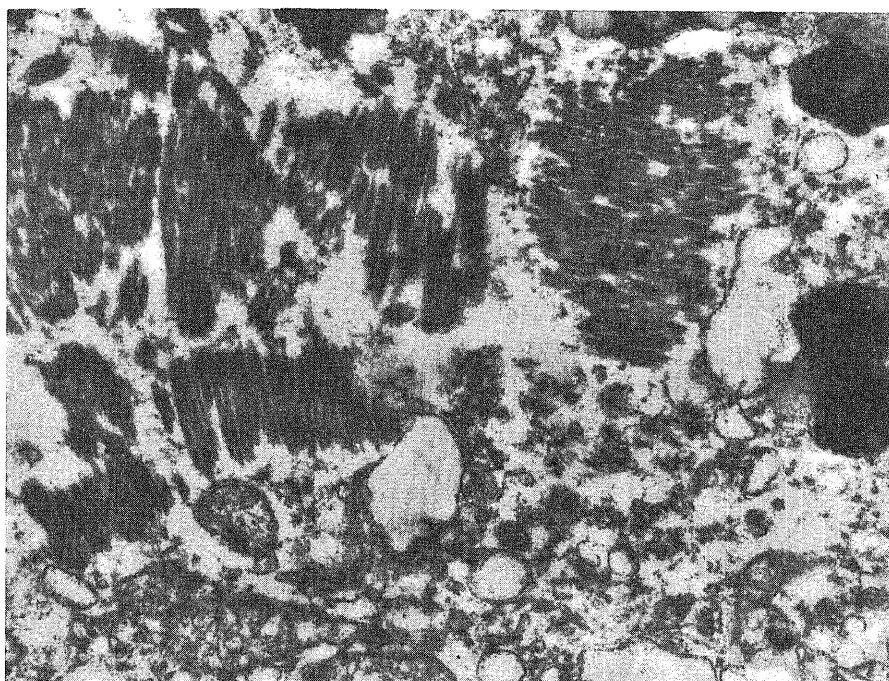


Fig. 5. A large mass of bundles of fibrils. Each bundle of fibrils is arranged at different directions.  $\times 18,000$

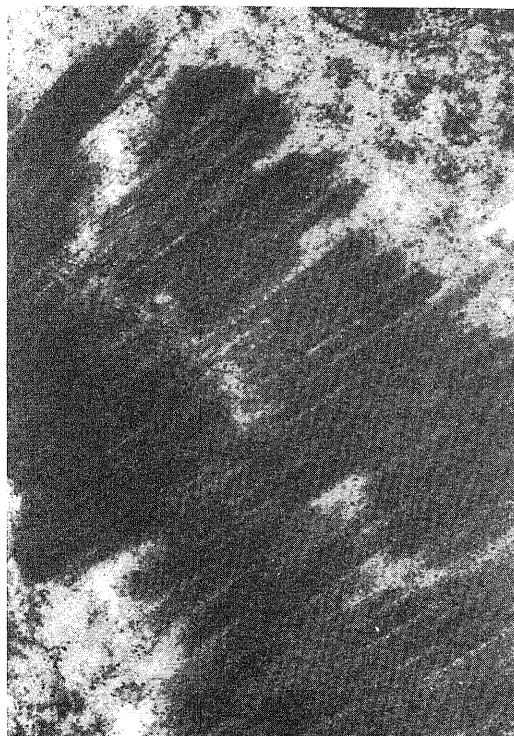


Fig. 6. Higher magnification of a bundle. Most of filaments forming subunits of bundles are set in parallel array.  $\times 45,000$ .

II型IEI (bundle of fibrils) は著者らの症例では視床では少なく、黒質、青斑核に高頻度に出現していた。II型IEIはCulebrasら<sup>12)</sup>が視床で見出している。彼らは種々の疾患の視床を調べた結果、比較的高齢の慢性アルコール症、筋緊張性ジストロフィー症で好発することを明らかにした。引き続いてWisniewskiら<sup>13)</sup>も、Culebrasら<sup>12)</sup>と同様に筋緊張性ジストロフィー症の視床を、Pena<sup>14)</sup>はこの疾病の、特に新生児の視床を、それぞれ検索し、II型IEIの視床内出現は加齢と密接な関係があることを指摘している。またWisniewskiら<sup>13)</sup>はII型IEIの視床内出現と臨床症状との相関にも言及し、II型IEIの出現を筋緊張性ジストロフィー症に生ずる知的レベルの低下の根拠としたが、著者らの症例では高度の痴呆を呈していたにも拘らず、視床のII型IEIの出現頻度は低かった。この視床の所見から著者らの症例の痴呆を説明するのにはかなり困難があると考えられる。

今回の電顕観察から、黒質のII型IEIは線維束から構成されていることが明らかになった。すなわちII型IEIの形が不整かつエオジン染色に対して不均質性を示したのは、線維束が集合して不規則な集塊を形成している電顕所見から説明可能であると思われる。著者らのこの電顕所見に関してはSchochetら<sup>15)</sup>の報告が見られるにすぎない。Schochetら<sup>15)</sup>は線維束に近接し



て Alzheimer 原線維変化を構成する twisted tubules を記載しているが、著者らの症例では全く見出すことはできなかった。

Wisniewski ら<sup>13)</sup>と Pena<sup>14)</sup>は視床の II 型 IEI を電顕で観察しているが、その微細構造は著者らの黒質のそれと極めて類似していた。前に触れたように視床の II 型 IEI は加齢現象を示す 1 つの所見として、あるいはある種の特定の疾病に出現する封入体として示唆されたが、逆に Schochet ら<sup>15)</sup>は加齢、疾病特異性のいずれも否定しており、I 型 IEI 同様 II 型 IEI の出現とその機序について見解の一致は未だ得られていない。II 型 IEI は視床では加齢現象や特定の疾病に、黒質ではメラニン含有神経細胞の代謝やその機能に、それぞれ因果関係を求めることは不可能なことではないと思われるが、今回の著者らの所見から結論を導き出すことは現時点ではかなり難しい。それには今後症例を蓄積し、多数の脳について 2 種の IEI の出現の態様をより詳細に検討することが必要であると思われる。

## 結 論

ミオクロームステんかんの 1 剖検脳を光顕と電顕にて観察し、以下の所見を得た。

1. 視床、黒質、青斑核、迷走神経背側核、下オリブ核に形態の異なる 2 種の神経細胞質内エオジン好性封入体 (intracytoplasmic eosinophilic inclusion, IEI—I 型 IEI および II 型 IEI) が見出された。

2. I 型 IEI は黒質、青斑核、迷走神経背側核、下オリブ核に出現し、小円形で大きさは  $1\mu\text{m}$  以下で、エオジン色素に強く、均質に染まった。

3. II 型 IEI は視床、黒質、青斑核に出現し、不整形で大きさは  $1\sim 6\mu\text{m}$  でエオジン色素への染色性は I 型 IEI に比較してより弱く、不均質であった。

4. 電顕観察では、I 型 IEI は mitochondria 内封入体 (intramitochondrial inclusion body) として、II 型 IEI は線維束 (bundle of fibrils) として同定された。

5. これら 2 種類の IEI の形態、出現部位の限局性、出現の機序と意義および組成について若干の考察を行った。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、顕微鏡写真の作製にご協力いただいた金沢大学医学部神経精神医学教室の池田輝男技官および付属病院電子顕微鏡センターの横田輝一技官に深く感謝いたします。

この論文の要旨は、第 78 回北陸精神神経学会 (昭和 52 年 9 月、内灘) および第 92 回北陸精神神経学会 (昭和 57 年 6 月、金沢) で発表した。

## 文 献

- 1) 中村一郎・倉知正佳・小泉卓久・山口成良：ミオクロームステんかんの 1 剖検例。第 4 回臨床神経病理懇話会 (抄), 11, (1976).
- 2) Foley, J. M. & Baxter, D.: On the nature of pigment granules in the cells of the locus coeruleus and substantia nigra. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 17, 586-598 (1958).
- 3) Pick, J., Lemos, C. D. & Gerdin, C.: The fine structure of sympathetic neurons in man. *J. comp. Neurol.*, 122, 19-67 (1964).
- 4) Moses, H. L., Beaver, D. L. & Gonate, C. E.: Electron microscopy of the trigeminal ganglion. I. Comparative ultrastructure. *Arch. Path.*, 79, 541-556 (1965).
- 5) Beaver, D. L., Moses, H. L. & Gonate, C. E.: Electron microscopy of the trigeminal ganglion. II. Autopsy study of human ganglion. *Arch. Path.*, 79, 557-570 (1965).
- 6) Moses, H. L., Gonate, C. E., Beaver, D. L. & Schuffman, S. S.: Light and electron microscopic studies of pigment in human and rhesus monkey substantia nigra and locus coeruleus. *Anat. Rec.*, 155, 167-184 (1966).
- 7) Pick, J.: Pigment, abnormal mitochondria and laminar bodies in human sympathetic neurons. An electron microscopical study. *Z. Zellforsch.*, 82, 118-135 (1967).
- 8) Hosokawa, K.: Electron microscopic study on pigment granules in the substantia nigra and locus coeruleus of the Japanese monkey (*Macaca fuscata yakui*). *Z. Zellforsch.*, 88, 187-203 (1968).
- 9) Forno, L. S. & Norville, R. L.: Ultrastructure of Lewy body in the stellate ganglion. *Acta Neuropath. (Berl.)*, 34, 183-197 (1976).
- 10) Issidorides, M. R., Mytilineou, C., Whetsell, W. O. Jr. & Yahr, M. D.: Protein-rich cytoplasmic bodies of substantia nigra and locus coeruleus. A comparative study in parkinsonian and normal brain. *Arch. Neurol.*, 35, 633-637 (1978).
- 11) Sekiya, S., Tanaka, M., Hayashi, S. & Oyanagi, S.: Light- and electron-microscopic studies of intracytoplasmic acidophilic granules in the human locus coeruleus and substantia nigra. *Acta Neuropath. (Berl.)*, 56, 78-80 (1982).
- 12) Culebras, A., Segarra, J. M. & Feldman, R.

- The autopsied brain of a 26-year-old female with myoclonus epilepsy was examined by light and electron microscopies. In neurons, especially in brain stem neurons, intracytoplasmic eosinophilic inclusions (IEI) were observed, and classified into two different types: One (Type I) was round, small and homogeneous, while the other (Type II) was irregular, large and heterogeneous, in shape, size and structure, respectively. By electron microscopy, the former was identified as an intramitochondrial inclusion body, and the latter as a bundle of fibrils.